Über einen Fall von akuter Myelitis kombiniert mit akuter lymphatischer Leukämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

FRITZ POENSGEN.

München 1913
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Über einen Fall von akuter Myelitis kombiniert mit akuter lymphatischer Leukämie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Z POENSGEN.

München 1913
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Falkultät
der Universität München.

Referent:
Professor Dr. Borst.

Am 12. Februar 1912 kam im hiesigen pathologischen Institut ein Fall zur Sektion, der in doppelter Hinsicht Interesse beanspruchen dürfte.

Pathologisch-anatomisch ist besonders bemerkenswert, daß der bei der Sektion erhobene Befund eine akute Myelitis mit Degenerationen allerschwersten Grades feststellte. Die Myelitis, die auf toxische Einflüsse zurückgeführt werden konnte, verlief unter dem klinischen Bilde einer akuten Landry'schen Paralyse. Kompliziert und klinisch besonders interessant wurde das Krankheitsbild dadurch, daß kurz vor dem Tode des Patienten eine völlige Änderung des Blutbildes eintrat. Durch genaue histologische Untersuchung der parenchymatösen Organe konnte diese Schädigung des lympho-hämopoëtischen Systems als akute lymphatische Leukämie erkannt werden.

Bevor ich den Fall einer eingehenden kritischen Würdigung unterziehe, lasse ich zunächst die Krankengeschichte, den Sektionsbericht und den mikroskopischen Befund folgen.

KRANKENGESCHICHTE.*)

K. B., 18 jähriger Kaufmann. Aufgenommen am 13. Dezember 1911.

*) Dieselbe wurde mir in liebenswürdiger Weise von der I. Medizinischen Klinik des Krankenhauses l. d. I. zur Verfügung gestellt.

Anamnese:

Eltern leben, sind gesund; ein Bruder soll nervenkrank gewesen sein. Von Kinderkrankheiten nichts bekannt, war früher stets gesund, hat nie geraucht oder getrunken. Luetische Infektion negiert. Am 3. Dezember hat Patient sich beim Fußballspiel erkältet.

Am 6. Dezember begann die jetzige Erkrankung mit starken Schmerzen in der Kreuzbeingegend. Einige Tage später bemerkte er, daß sein Gang unsicher, „wie betrunken" wurde. Am 11. Dezember stellten sich stechende und ziehende Schmerzen in beiden Beinen ein, jedoch links stärker als rechts. Ferner machte sich eine Erschwerung der Harnentleerung bemerkbar: obwohl das Gefühl der vollen Blase bestand, erfolgte nur geringe Harnentleerung. Stuhlgang regelmäßig.

Status praesens:

Kräftiger junger Mann in gutem Ernährungszustand. Kopf, Lungen, Herz o. B. Abdomen: Blase steht bis zur Nabelhöhe. Penis: Es besteht ein geteiltes Orificium, die obere Öffnung endet blind, die untere bildet einen hufeisenförmigen Spalt. Der Urin ist eiweiß- und zuckerfrei.

Obere Extremitäten: Aktive und passive Bewegung ist völlig frei. Reflexe: Trizeps, Bizeps und Periost rechts und links positiv, lebhaft.

Untere Extremitäten: In beiden Beinen, besonders aber links, bestehen Spasmen. Das Kernig'sche Phänomen ist positiv. Reflexe: Patellar- und Achillessehnenreflex rechts und links positiv, lebhaft; Babinski negativ. Aktive Be-

wegungen sind in allen Richtungen gut ausführbar. Links ist die grobe Kraft herabgesetzt; es besteht keine Ataxie. Sensibilität: Es besteht Hyperästhesie an beiden Beinen; die Hautreflexe sind gesteigert.

Verlauf:

14. XII. Pat. läßt unbemerkt und unfreiwillig Stuhl von dünnbreiiger Beschaffenheit unter sich gehen. Urin eiweiß- und zuckerfrei.

Nervenstatus: Die Gehirnnerven frei. Obere Extremitäten frei.

Untere Extremitäten: Starke Spasmen an beiden Beinen, an den Muskeln treten fibrilläre Zuckungen auf; an beiden Beinen, besonders links, große motorische Schwäche, jedoch können alle Bewegungen eben noch ausgeführt werden. Das Kernig'sche Phänomen ist positiv, desgleichen die Sehnenreflexe. Der Babinski ist negativ. Die Bauchdecken- und Kremasterreflexe fehlen.

Sensibilität: Dieselbe ist am Stamm intakt. Feinste Berührung wird überall empfunden. Spitz, stumpf, warm, kalt können an den Oberschenkeln schlecht, an den Unterschenkeln und Füßen nicht unterschieden werden. Links sind die Störungen stärker ausgeprägt als rechts. Es besteht Hyperalgesie an beiden Oberschenkeln.

15. XII. Der Patient wird zum dritten Male katheterisiert; es werden 800 ccm trüben Harns gewonnen; Eiweiß positiv, Opalescenz. Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe sind heute nicht mehr auslösbar. Babinski negativ. Die

Sensibilität ist jetzt auch am Stamm bis zur Nabelhöhe herabgesetzt.

16. XII. Patient klagt über lebhafte Schmerzen in der Kreuzbeingegend; der 8. und 9. Brustwirbel sind stark druckempfindlich.

18. XII. Nervenstatus: Gehirnnerven und obere Extremitäten frei. Stamm: Zwei Finger unterhalb der Verbindungslinie der Mammillen besteht eine Herabsetzung der Sensibilität. Die Sensibilitätsstörungen nehmen nach unten an Stärke zu. Bauchdecken- und Kremasterreflexe sind nicht mehr auslösbar.

Untere Extremitäten: Aktive Bewegung unmöglich. Passive Bewegungen frei. Muskulatur ganz schlaff. Patellar- und Achillessehnenreflexe fehlen. Die Fußsohlenreflexe sind noch vorhanden. Babinski negativ. Kernig'sches Phänomen positiv.

Sensibilität: Herabsetzung des Unterscheidungsvermögens für spitz und stumpf, in geringem Grade auch für kalt und warm. Tiefensensibilität intakt.

21. XII. Patient klagt über Rückenschmerzen, er läßt Stuhl und Harn unter sich gehen. Der Urin ist eiweiß- und zuckerfrei.

26. XII. Die Temperatur steigt mittags auf 38,5. Am Abend ist der Patient wieder fieberfrei, klagt über etwas Kopfschmerzen, erhält Eisblase.

4. I. Am unteren Kreuzbein besteht ein leichter Decubitus. Urin eiweiß- und zuckerfrei. Die Wassermann'sche Reaktion ist negativ.

5. I. Die Temperatur steigt auf 39,5. Die Lungen sind frei. Patient hat keinerlei Beschwerden.

10. I. Blutbefund:
Hämoglobin 70%;
3700000 Erythrozyten;
16000 Leukozyten; davon
72,0% polym. neutroph. Leukozyten,
14,0% Lymphozyten,
7,5% große mononukleäre Zellen,
4,0% Übergangsformen,
2,0% eosinophile Leukozyten,
0,5% Mastzellen.

21. I. Es besteht ein faustgroßer, nässender Decubitus. Im Urin Eiweiß positiv, Opalescenz; im Sediment sind viele Leukozyten.

2.—5. II. Im Urin täglich Eiweiß positiv, Opalescenz.

8. II. Blutbefund:
2300000 Erythrozyten;
16000 Leukozyten; davon sind:
15,0% polym. neutroph. Leukozyten,
23,0% große Lymphozyten,
57,0% kleine Lymphozyten,
2,0% Übergangsformen u. große mononukleäre Zellen,
0,3% Mastzellen,
0,2% eosinophile Leukozyten,
2,5% Myelozyten.

9. II. Blutbefund:
22000 Leukozyten;
2100000 Erythrozyten;
32% Hämoglobin.

10. II. Zunehmende Atemnot und Husten. Lungenbefund: Es besteht keine Dämpfung. Über den unteren Partieen beiderseits deutliches Ras-

seln. Es besteht eine Eiterung aus dem linken Gehörgange.

12. II. Exitus letalis.

SEKTIONSBERICHT (Prof. Dr. Schmincke):

Allgemeines: Leiche eines mittelgroßen, schlanken Jünglings. Leiche ist noch warm. Teigiges Ödem der Haut und unteren Extremitäten. Die Hautdecken sind auffällig blaß und schlaff, der Panniculus adiposus an Brust und Bauch nur gering entwickelt.

Am Kreuzbein besteht ein handtellergroßer dekubitaler Defekt, der bis auf die Knochen reicht. Es besteht eine graubraune Infiltration des Geschwürsgrundes. Weitere geschwürige Defekte befinden sich am linken Oberschenkelknochen, oberhalb der Lendenwirbelsäule und an der linken Glutealfalte.

Langer Hals, geringe Tiefe des Thorax im dorsoventralen Durchmesser. Weite Spatia intercostalia.

Zwerchfell: Links unt. Rand der 5. Rippe, rechts 6. Rippe. Nach Abnahme des Sternums zeigt sich, daß die vorderen Ränder der Lunge gebläht sind.

Situs der Bauchhöhle gehörig. Das Colon sigmoideum, besonders in seinem distalen Teil, stark mit Kot gefüllt. Die Blase steht hoch und überragt den Beckeneingang um Handbreite. Beide Hoden und Nebenhoden ohne Besonderheiten.

Die Thymus ist in Form zweier kleiner, auf dem Schnitt feuchter Gewebslappen vorhanden.

Herz: Der Herzbeutel o. B. Das Herz ist etwas kleiner als die Faust der Leiche, von quadratischer Form. Auf der Vorderfläche des rechten Ventrikels sind zwei kleine Sehnenflecke. Die Ostia venosa von normaler Weite. Die Muskelwand des rechten Herzens schlaff, rechter Vorhof und rechter Ventrikel sind erweitert. Desgleichen der linke Ventrikel. Der Anfangsteil der Aorta ist eng, in der Intima der Aorta sind feine, gelbliche Stippchen sichtbar. Der Herzmuskel selbst ist von gelbbräunlicher Farbe, sehr blaß und von trüber Beschaffenheit.

Maße: Aorta 5,2 cm, Ventrikeldicke: links 1,2 cm, rechts 0,4 cm. Tricuspidalis 1,2 cm, Bicuspidalis 0,85 cm, Pulmonalis 6,2 cm; Herzgewicht 285 g.

Lungen: Die Bronchiallymphdrüsen sind vergrößert und saftig, teilweise wie markig. Linke Lungenspitze ist o. B. Die Bronchialschleimhaut ist mit schmierig-eitrigem Sekret bedeckt. Der l. Oberlappen ist lufthaltig, der l. Unterlappen zeigt fleckige, graurötliche, luftleere Bezirke. Zwischen denselben ist das Gewebe stark ödematös und von gelatinöser Beschaffenheit. Die rechte Lunge ist lufthaltig und ohne Besonderheiten. Der Ductus thoracicus ohne Befund. Das Gewebe der Achselhöhle o. B. Die clavikulären Lymphdrüsen sind geschwollen, oft im Schnitt grauweißlich. Die Follikel des Zungengrundes nur gering entwickelt; dagegen sind die Gaumentonsillen vergrößert, sie enthalten in den Krypten viele Pfröpfe.

Milz: Gewicht des Organs 600 g, in allen

Durchmessern vergrößert, von vermehrter Konsistenz und erhöhtem Saftgehalt. Die Schnittfläche ist gleichmäßig hellrot, die Follikel nicht sichtbar. Die Pulpa ist fleckig, braunblaurot. Am oberen Pol des Organs bestehen multiple kleine, weißliche, teilweise keilförmige Gewebsinfiltrate. Der Milzhilus o. B.

Magen: Etwas klein. Die Schleimhaut ist blaß und in Falten gelegt; diese erscheint im Pylorusteil nicht verstrichen, hier ist die Schleimhaut höckerig und zeigt fleckige hyperämische Bezirke. Auf der Duodenalschleimhaut ist viel Schleim. Sonst kein Befund im Duodenum.

Leber: Die Leber ist gedunsen, auf dem Schnitte feucht, zeigt verwaschene, nie deutliche Zeichnung. Zentrum der Acini ist bläulich, die Peripherie weißgelblich gefärbt. Unter der Kapsel des Organs bestehen gelblichweißliche Bezirke. Im ganzen ist die Leber nach allen Richtungen hin vergrößert und an Konsistenz etwas vermehrt. Die Drüsen an der Leberpforte, sowie am Pankreaskopf vergrößert, geschwollen und auf dem Schnitt weißlich-markig. Das Pankreas ist von normaler Größe und zeigt auf dem Schnitt gute Zeichnung. Im übrigen o. B. Pfortader, Ductus choledochus, Gallenblase o. B.

Die beiden Ureteren sind stark geschlängelt, auch im abdominellen Teil. Die linke Nebenniere ist etwas klein. Die äußere Rindenzone entfettet. Markmasse ist in normaler Weise vorhanden, o. B.; die rechte Nebenniere wie die linke. Die paraaortalen Lymphdrüsen sind vergrößert, auf dem Schnitt saftig, markig-weiß.

An den Gefäßen des Nierenhilus rechts und links keine Besonderheiten. Die untere Hohlvene mit ihren Ästen enthält dünnflüssiges Blut. Die Bauchaorta ist in ihrem Lumen eng, die Intima zart, im übrigen o. B. Nierenarterien beiderseits o. B.

Blase: Dieselbe ist mit trübem Harn gefüllt, die Schleimhaut blaß, etwas ödematös, in der Schleimhaut selbst einige Infiltrate von weißer Farbe. Beide Ureterenmündungen sind erweitert. Im linken Ureter im pelvinen Teil befindet sich ein maulbeerförmiges hirsekorngroßes Konkrement. Die Schleimhaut der Ureteren ist o. B.

Prostata: klein, ebenso die Samenbläschen. Auf dem Schnitt o. B.

Nieren: sind beide vergrößert. Beim Versuche, die Kapsel zu lösen, bleiben Kapselreste an der Nierenoberfläche haften. An der Oberfläche sind kleine weißlich-gelbe zirkumskripte Herde mit einer hyperämischen Zone sichtbar. Auf dem Schnitt erweisen sie sich als weißlich-gelbe streifige Bezirke. Die Zeichnung zwischen Rinde und Mark ist an einzelnen Stellen verwaschen, die Markmasse quellend, von grauweißlich, oft auch gelblichweißer Farbe. Nierenbecken weit. In demselben finden sich eine Menge sandförmiger, derber Uratkonkremente. In der rechten Niere sind die Infiltrate in der Rinde deutlicher zu erkennen als links. Im übrigen weisen beide Nieren den gleichen Befund auf.

Knochenmark: Das Mark der unteren Lendenwirbelkörper ist o. B., das der Rippen anämisch, ödematös, im Sternum stark anämisch.

Bei Eröffnung der Markhöhle des rechten Femurs findet sich in den distalen Dritteilen Fettmark, im proximalen Teil rotes Mark mit Einlagerung gelatinöser fleckiger, weißgelblicher Bezirke.

Schädel: die äußere Schädeldecke ist o. B., die Dura mater in ihrem Spannungsgrad gering vermehrt. Die Innenfläche o. B., desgleichen Sinus und Basis o. B.

Ohr: links befindet sich im Mittelohr schleimige Flüssigkeit.

Gehirn: Die Hirnmasse ist stark ödematös, im übrigen jedoch o. B.

Rückenmark: Bei Eröffnung des Rückenmarks zeigt sich im Epiduralraum entsprechend dem 3.—6. Brustwirbel eine eigentümlich weißliche, markige, tumorartige Gewebsmasse. Eine ähnliche Gewebsmasse findet sich auch in der Duralscheide der austretenden hinteren Wurzeln. Im Subduralraum findet sich im Brust- und Lendenmark ein eigentümlicher milchiger Saft. Mikroskopisch besteht derselbe fast ausschließlich aus Fettkörnchenzellen. Die Konsistenz des Rückenmarks im Halsmark gut; im Brust- und Lendenmark hingegen ist das Mark stark erweicht.

Das Rückenmark wird vor der weiteren Sektion gehärtet.

Anatomische Diagnose:

Linksseitige Bronchopneumonie mit fibrinöser Pleuritis. Dilatation und parenchymatöse Degeneration des Myocards. Leukämische Infiltration der parenchymatösen Organe (Leber, Nieren, tiefe Halslymphdrüsen, Bronchiallymphdrüsen beider-

seits, portale Lymphdrüsen und paraaortale Lymphdrüsen). Leukämische Infiltration des epiduralen Fettgewebes im Bereiche des 3.—6. Brustwirbels. Myelitische Erweichung des Brust- und Lendenmarks.

Bakteriologische Untersuchung des Blutes der Leiche: Staphylococcus pyogenes aureus; Abstrich aus dem Subarachnoidalraum steril.

MIKROSKOPISCHER BEFUND:

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Schnittpräparate aus Lenden-, Brust- und Halsmark angefertigt und nach den gewöhnlichen Methoden, sowie nach der Weigert'schen Markscheidenfärbung gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgenden Befund:

Lendenmark: von der Rückenmarksubstanz im Bereiche des Lendenmarks sind nur noch Reste vorhanden. Der größte Teil der ganzen Markmasse erscheint zerstört. Innerhalb der noch erhaltenen Teile des Rückenmarkquerschnitts ist überhaupt nichts mehr von normaler Struktur zu erkennen. Man sieht bei schwacher Vergrößerung Quer- und Schrägschnitte von Gefäßen; dieselben sind strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt.

Im perivaskulären Lymphraum sind Gerinnsel sowie rote Blutkörperchen. Das mikroskopische Bild des Rückenmarks wird beherrscht von überaus reichlich vorhandenen typischen Körnchenzellen. Die Besichtigung mit starker Vergrößerung zeigt,

daß dieses eigentlich die einzigen annähernd histologisch noch gut erhaltenen Elemente im Rückenmarke sind. Markscheiden oder Achsenzylinder sind nicht mehr vorhanden. Zwischen den Körnchenzellen finden sich körnige Massen mit vereinzelten hyalinen gewundenen Gebilden; es sind dies die letzten Reste der zerfallenen Markscheiden und Achsenzylinder. Hie und da sieht man auch einzelne geschlängelte, gequollene Gliafasern. Die Pia mater im Lendenmark zeigt die intrafibrillären Spalten des Bindegewebes weit erfüllt mit massenhaft typischen Körnchenzellen; daneben finden sich gelapptkernige Leukozyten und Lymphozyten. Der Subarachnoidealraum ist mit überaus reichlich vorhandenen Körnchenzellen strotzend gefüllt. Vereinzelt finden sich diese Körnchenzellen auch im Subduralraum. Das Gewebe der Dura mater ist in geringem Grade ödematös. Einen bemerkenswerten Befund bietet das epidurale Zellgewebe dar, es findet sich hier eine äußerst dichte Infiltration des Gewebes mit mononucleären Zellen. Die Zellen liegen dichtgedrängt nebeneinander, es sind typische große Lymphozyten.

Brustmark: Schnitte durch das untere Brustmark ergaben ebenfalls eine totale Degeneration des Rückenmarkquerschnitts. Von einem Unterschied zwischen grauer und weißer Substanz ist überhaupt nichts mehr zu erkennen. In allen Teilen des Rückenmarkquerschnitts finden sich Körnchenzellen, ferner körnige Massen, die nicht weiter auf ihre Herkunft definierbar sind. Im

Weigert'schen Markscheidenpräparat lassen sich noch Reste zerfallener Markscheiden als schwärzliche geschlängelte Gebilde erkennen. Von Achsenzylindern sind nur wenige vorhanden. Diese sind entmarkt, erscheinen gequollen und in ihren Konturen verbreitert. Im Subarachnoidealraum ebenfalls massenhaft Körnchenzellen. Auch die hinteren Wurzeln zeigen im Bereiche des unteren Brustmarks nur an einigen Stellen normale histologische Beschaffenheit. Größere Teile des Querschnitts der hinteren Wurzelfasern lassen nichts mehr von Markscheiden und Achsenzylindern erkennen. Dagegen finden sich in den pialen Scheiden reichlich Körnchenzellen. Der Subduralraum ebenso wie die Dura mater selbst sind im Bereich des untersten Brustmarks ohne Besonderheiten. Das epidurale Fettgewebe zeigt wieder dichte, allerdings nicht ganz so hochgradige Infiltrationen mit Zellen vom Typus großer Lymphozyten. Diese Infiltrate finden sich beschränkt auf die dorsal gelegenen Teile des epiduralen Bindefettgewebes.

Denselben oben beschriebenen Befund zeigt der Querschnitt des Marks in der Höhe des mittleren Brustmarks, sodaß eine nähere Beschreibung der Veränderungen sich erübrigt. Hier zeigen sich nur die degenerativen Prozesse im Bereich der hinteren Wurzeln noch stärker ausgebildet; auf Querschnitten einiger hinterer Wurzeln sind die zentralen Partien derselben völlig degeneriert. Nur im Bereiche einer peripheren schmalen Randzone finden sich noch intakte Markscheiden und Achsenzylinder.

Auf Schnitten durch die Höhe des oberen Brustmarks ist die graue Substanz noch vorhanden, die Rückenmarksmasse sowohl im Bereiche der weißen wie grauen Substanz hochgradig ödematös. In der weißen Substanz zeigt sich bei starker Vergrößerung nur noch an vereinzelten Stellen die Integrität der Nervenfasern gewahrt; sonst finden sich auch hier zerfallene Achsenzylinder und Markscheiden. Daneben sind massenhaft entmarkte Achsenzylinder zu beobachten. Die großen Vorderhornzellen zeigen homogenes Protoplasma, Schwund der Nissl-schen Granula und undeutliche Kernfärbung. Auch im Bereiche des oberen Brustmarks finden sich massenhaft Körnchenzellen innerhalb der degenerierten Rückenmarksmasse. Ebenso finden sie sich reichlich im Subarachnoidealraum. Das Bindegewebe der Pia meninx zeigt dichte Infiltrate mit Zellen vom Typus kleiner sowie auch großer Lymphozyten. Sodann findet sich zwischen den Fasern Hämosiderinpigment teils in Zellen eingeschlossen, teils frei. Die hinteren Wurzeln lassen hier nichts mehr von Degeneration erkennen.

Halsmark: Schnitte, welche einem Stück aus der Halsanschwellung entnommen sind, zeigen die Zeichnung des Rückenmarkquerschnitts im Bereich der Vorder-Seitenstränge und lateralen Bezirke der Hinterstränge — Burdach'sche Stränge — durchaus normal. Nur die medialen Teile der Hinterstränge — Goll'sche Stränge — zeigen Aufhellung bei der Weigert'schen Markscheidenfärbung. Die Betrachtung mit stärkerer Vergröße-

rung zeigt hier weite Gliamaschen ohne Achsenzylinder und Markscheiden, vereinzelte Körnchenzellen. Die weiche Rückenmarkshaut ist ohne Besonderheiten. Im Bereich der hinteren Wurzeln ist auch hier nichts von Degeneration zu erkennen.

Wie die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks in verschiedenen Höhen ergeben hat, handelt es sich also in unserm Fall um eine vollständige Degeneration der Rückenmarksmasse im Bereich des Lenden- und Brustmarks. Bis in die Höhe des mittleren Brustmarks fand sich die Degeneration vor. Im Bereich des Halsmarks war eine sekundäre Degeneration der Goll'schen Stränge deutlich. Auch die hinteren Wurzeln waren im Gebiet des unteren und mittleren Brustmarks degeneriert.

Bemerkenswert und ein von der Myelitis zu trennender Befund war die Infiltration des epiduralen Fettgewebes mit Lymphozyten im Bereich der dorsalen Partien der Dura mater im Lenden- und Brustmark.

Um die Natur dieser Lymphozyteninfiltrationen zu erforschen, sowie auch besonders, um für die klinisch hervortretende Blutveränderung das pathologisch-histologische Substrat zu gewinnen, wurden Schnittpräparate aus Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark, Leber und Niere hergestellt und nach den üblichen Methoden sowie mit Karbol-Methylgrün-Pyronin nach Pappenheim gefärbt.

Lymphdrüsen: Die mikroskopische Untersuchung der Lymphdrüsen, welche an Schnitten von verschiedenen Drüsen vorgenommen wurde, ergab eine Verwischung der normalen Textur des

Organs. Es fand sich eine diffuse Infiltration des Gewebes der ganzen Lymphdrüse mit Zellen vom Typus großer Lymphozyten. Im einzelnen waren diese mittelgroße, runde, polymorphe Zellen mit relativ großem, rundem, polymorphem Kern. Kernmembran deutlich, die Chromatinsubstanz war in Form eines feinen Netzwerks im Kern verteilt. Ein oder zwei deutliche Nukleolen fanden sich in dem Kern. Das Protoplasma war basophil. Mitosen fanden sich in diesen Zellen reichlich in allen Stadien. Neben diesem Typus großer Lymphozyten waren auch vereinzelt solche vom Typus kleiner Lymphozyten zu erkennen.

Milz: Die mikroskopische Untersuchung der Milz ergab eine diffuse Infiltration der Milzpulpa mit großen mononukleären Zellen, wie sie in der Lymphdrüse sich vorfanden. Bemerkenswert war auch hier das reichliche Vorhandensein von Mitosen.

Knochenmark: Ein Stück Knochenmark aus dem rechten Femur erwies sich bei der mikroskopischen Untersuchung als zelliges Mark. Auch hier herrschten in den Schnittbildern die gleichen großen mononukleären Zellen vor, wie sie in Lymphdrüsen und Milz zur Beobachtung gekommen waren. Mitosen fanden sich in diesen Zellen reichlich. Auch waren Zellexemplare mit zwei, drei und mehr Kernen in einem gemeinsamen Protoplasmaleib zu erkennen. Die Kernvermehrung schien hier auf amitotischem Wege erfolgt zu sein. Myelozyten waren nur in ganz vereinzelten Exemplaren zu erkennen.

Leber: In der Leber war das Gewebe der

Glisson'schen Kapsel auf das dichteste mit den großen mononukleären Zellen infiltriert. Auch intrakapsulär fanden sie sich in Haufen und Nestern vor. Mitosen waren reichlich vorhanden, sonst zeigte das Lebergewebe keine Besonderheiten.

Niere: Die mikroskopische Untersuchung der Niere ergab Zeichen der parenchymatösen Degeneration der Epithelien im Bereiche der pars convoluta der Harnkanälchen, Auffaserung des supranuklearen Teils des Zellprotoplasmas, Gerinnselbildung im Lumen der Harnkanälchen, sowie in den Kapselräumen der Glomeruli. Die Gefäße der Glomeruli sowie der Rinde zeigten beträchtliche Blutfülle, jedoch keine Wandverdickungen. Leukämische Infiltrate fanden sich in Rinde wie im Marke nicht.

Wie aus dem mikroskopischen Bilde der Organe sowie aus dem noch zu Lebzeiten des Patienten untersuchten Blutbilde hervorgeht, handelt es sich in unserem Falle um Befunde, wie sie für akute lymphatische Leukämie charakteristisch sind.

Daß eine akute Leukämie vorliegt, beweist der Blutbefund vom 10. II. 1912. Zu dieser Zeit, also etwa einen Monat vor dem Tode des Patienten, bestand zwar eine Leukozytose, jedoch sonst war das Blutbild noch völlig normal. Die Leukämie kann sich mithin erst in den letzten Wochen entwickelt haben.

Daß die Leukämie eine lymphatische ist, beweist zunächst der Blutbefund vom 10. II., durch den eine starke Vermehrung der Lymphozyten

festgestellt wurde. Daß es sich in unserem Fall nicht lediglich um eine besondere hochgradige Lymphozytose handelt, wie sie zuweilen im Anschluß an Infektionskrankheiten zu beobachten ist, und wie sie von F. Marchand [7, siehe auch 2, 12, 14, 15] erst kürzlich wieder zum Gegenstand der Besprechung gemacht worden ist, dagegen spricht der leukämische Organbefund. Fälle, wie die von F. Marchand beschriebenen, wiesen, soweit sie überhaupt mikroskopisch untersucht werden konnten, nie leukämische Veränderungen der Organe auf.

Dem vorliegenden Krankheitsbilde sehr ähnlich ist die akute großzellige Leukämie myelogenen Ursprungs, wie sie von Pappenheim [8, 9] und W. Schulze [12] beschrieben worden ist. Bevor ich jedoch versuchen werde, unseren Fall von der myelogenen Form von Großzellenleukämie abzugrenzen, möchte ich zunächst kurz die Arbeiten besprechen, welche sich mit den durch Vermehrung großer Lymphozyten ausgezeichneten Erkrankungen des hämopoëtischen Systems befaßt haben.

Als erster hat Sternberg [15] diese Fälle einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Obwohl er zugibt, daß die meisten Fälle von akuter Leukämie durch das Auftreten der großen Lymphozyten charakterisiert sind, glaubt er sich berechtigt, diese Formen von der akuten Leukämie abzutrennen und unter der Bezeichnung Leukosarkomatose zusammenzufassen. Er begründet seine Auffassung hauptsächlich durch die Beobachtungen, daß die großen mononukleären Zellen meist

atypischen Bau haben und Geschwulstzellen nicht unähnlich sind. Weiterhin erinnern die meist scharf umschriebenen Infiltrationsherde sehr an Geschwulstbildungen, und dazu kommt, daß bei mehreren Fällen das Auftreten von lymphatischen Tumoren an Stellen nachgewiesen werden konnte, wo normalerweise kein lymphatisches Gewebe vorkommt.

Die meisten Autoren, unter denen vor allem Pappenheim, Hirschfeld und Lucksch (3, 8, 10) zu nennen sind, haben diese Abtrennung der Leukosarkomatosen abgelehnt und ihren innigen Zusammenhang mit den übrigen akuten Leukämieformen betont.

In den letzten Jahren stand hauptsächlich die Frage zur Diskussion, ob die Großzellenleukämien myelogenen oder lymphatischen Ursprungs sind. Während W. Schulze [12] bei Darlegung seines viel zitierten Falles von akuter Leukämie die Meinung ausspricht, daß die großen Lymphozyten als Myeloblasten anzusehen sind, betont Pappenheim [8, 10] in verschiedenen Arbeiten ausführlich, daß die akuten großzelligen Leukämien sowohl myelogenen (nach Pappenheim myeloiden) als lymphatischen (n. P. lymphatoiden) Ursprungs sein können. Er hält den großen Lymphozyten für die gemeinsame primitive Stammzelle, so daß akute lymphatische wie myelogene Leukämie in gleicher Weise sich als Großlymphozytenleukämie repräsentieren können. Die wichtigste Rolle zur Unterscheidung akuter myelogener und lymphatischer Leukämie schreibt er dem mikroskopischen Bilde der Milz und Lymphdrüsen

zu. Während er in den meisten von ihm beobachteten Fällen bei akuter myelogener Leukämie die Follikel atrophisch, das interfollikuläre Gewebe hingegen in lymphozytoider Wucherung mit spärlichen Myelozyten und Erythroblasten findet, besteht bei der lymphatischen Form Hyperplasie der lymphadenoiden Follikel und speziell bei der Milz Rarefikation der splenoiden Pulpa, die durch lymphozytäres Gewebe ersetzt ist.

Kommen wir nunmehr auf die Besprechung des vorliegenden Krankheitsbildes zurück, so helfen uns zunächst die von Pappenheim gegebenen Unterscheidungsmerkmale wenig weiter. Bei unserem Falle ist keines der beiden von ihm geschilderten Bilder ausgeprägt. Die Infiltration ist ganz diffus über Follikel und interfollikuläres Gewebe verteilt. Bemerkenswert ist jedoch das völlige Fehlen von Zellen myelogenen Ursprungs in Milz und Lymphdrüsen; nur im Knochenmark, der physiologischen Bildungsstätte, finden sich vereinzelt Myelozyten. Zur weiteren Entscheidung der Frage habe ich dann die von W. Schulze [13] empfohlene Oxydasereaktion herangezogen. Diese Reaktion stützt sich auf die Beobachtung, daß die Knochenmarkszellen eine Oxydase besitzen, die den lymphatischen Zellen fehlt. Bringt man die auf ihre Abstammung zu untersuchenden Zellen zuerst mit einer 1 prozentigen α-Naphthol-, dann mit einer 1 prozentigen Dimethylparaphenylendiaminlösung zusammen, so entsteht bei Anwesenheit des Fermentes durch oxydative Synthese Naphtolblau, das am Orte der Entstehung als unlöslicher Farbstoff ausfällt und sich durch

schöne Blaufärbung der Granula des Protoplasmas dokumentiert. Zur Reaktion verwandte ich Gefrierschnitte aus verschiedenen Lymphdrüsen und aus der Leber. Die Reaktionen fielen sämtliche negativ aus, während mit den gleichen Reagenzien behandelte Kontrollschnitte von makroskopisch normal aussehenden Lymphdrüsen schöne Blaufärbung der Granula der in den Drüsen vorhandenen vereinzelten Leukozyten aufwiesen. Auf Grund des negativen Ausfalls der Oxydasereaktion glaube ich wohl berechtigt zu sein, die Erkrankung des lymphohämopoëtischen Systems im vorliegenden Falle als akute lymphatische Leukämie zu bezeichnen.

Es erhebt sich die weitere Frage, in welchem Zusammenhang die Myelitis und die Leukämie zueinander stehen.

Wie aus dem bereits oben erwähnten Blutbefund vom 10. Januar 1912 hervorgeht, ist die Leukämie erst zu einer Zeit entstanden, als die Myelitis bereits voll entwickelt war. Diese Feststellung ist insofern von Wichtigkeit, als sie die Möglichket einer Entstehung der Myelitis durch die Leukämie ausschließt, die man sich in der Weise denken könnte, daß die Myelitis durch den bei der leukämischen Infiltration der Rückenmarkshäute auftretenden Druck entstanden wäre. Dieser Annahme widerspricht aber auch durchaus das anatomische Bild. Die Infiltration der Rückenmarkshäute ist viel zu gering, die Degeneration der Nervensubstanz viel zu hochgradig, um einen solchen Zusammenhang verständlich zu machen. Am wahrscheinlichsten ist wohl die Annahme, daß

die gleiche Noxe, welche die Myelitis hervorgerufen hat, auch die Leukämie erzeugte. Denn toxische Einflüsse, wie sie in diesem Falle wohl infolge einer Erkältung wirksam werden konnten, kommen ätiologisch in gleicher Weise für die Myelitis wie für die Leukämie in Betracht. Beide Prozesse sind also als Coeffekte der gleichen toxisch-infektiösen Noxe aufzufassen. Dieser Zusammenhang besitzt besondere Bedeutung für die Frage der Ätiologie der Leukämie insofern, als die von den verschiedensten Autoren ausgesprochene Vermutung, daß die Erkrankungen des lymphohämopoëtischen Systems im Sinne einer akuten Leukämie auf direkt infektiös-toxische Einflüsse zurückzuführen sind, in besonders schöner Weise bestätigt wird. Denn die Existenz der Noxe ist in unserem Falle eben durch das Vorhandensein der Myelitis ganz sichergestellt.

Schwieriger ist die Frage, welche Rolle dem positiven Bakterienbefunde des Leichenblutes zuzuschreiben ist. Das Auftreten von Bakterien und speziell von Eiterkokken im Blut ist bei akuter Leukämie ein sehr häufiger Befund. Eine ziemlich umfangreiche Zusammenstellung der in der Literatur beschriebenen Fälle von positivem Bakterienbefund bei akuter Leukämie gibt uns W. Schulze [12]. Mit Ausnahme eines einzigen Falles von Holst [5], bei dem Streptokokken im Blute vor dem Ausbruch der Leukämie nachgewiesen worden waren, handelte es sich in allen Fällen wohl um eine sekundäre Infektion, was besonders aus der Verschiedenartigkeit der gefundenen Mikroben hervorgeht. Zugleich führt Schulze

einen selbstbeobachteten Fall an, der sehr schön die sekundäre Infektion illustriert. Es handelte sich um eine akute Großzellenleukämie mit hämorrhagischer Diathese unter Bildung zahlreicher mit Großlymphozyten gefüllter Hautblasen. In diesen waren massenhaft Staphylokokken und Streptokokken nachweisbar; Die Blutaussaat blieb hingegen steril. Im gleichen Sinne spricht sich Marchand [7] in der bereits oben erwähnten kürzlich erschienenen Arbeit aus. Er bezeichnet ausdrücklich die bei den akuten Leukämien in den verschiedenen Fällen beobachteten Bakteriämien als sekundäre Infektionen des Blutes. Besonders begünstigend wirken dabei sub finem vitae entstehende Nekrosen an Lippen und Tonsillen, die als Eingangspforten für Infektionserreger in Betracht kommen. Erb [1], der sich zur gleichen Anschauung bekennt, berichtet von einem Fall, der bis zu einem gewissen Grade mit unserem analog ist. Es handelt sich um einen 36jährigen Patienten mit typischer akuter Leukämie. Acht Tage vor dem Tode des Patienten war das Blut steril. Nach der Sektion wuchsen aus dem Milzausstrich Streptokokken. Erb betrachtet diesen Fall als eine sekundäre Infektion, die sub finem vitae entstanden ist. In unserem Falle ist allerdings zu Lebzeiten des Patienten keine Blutaussaat gemacht worden. Es liegt aber nahe, die Infektion auf den kurz vor dem Tode des Patienten in gewaltigem Umfange auftretenden Dekubitus zurückzuführen.

Fassen wir zum Schlusse unsere Betrachtungen kurz zusammen, so kommen wir zu folgendem

Ergebnis: Durch eine uns unbekannte Noxe toxisch-infektiöser Natur entstand eine akute Myelitis vom klinischen Typus der Landry'schen Paralyse mit Degeneration der Markmasse des Lenden- und unteren Brustmarks allerschwersten Grades. Die gleiche Noxe rief eine schwere Schädigung des lymphohämopoëtischen Systems hervor, die durch die histologische Untersuchung als typische akute lymphatische Leukämie erkannt wurde. Der Fall liefert einen weiteren Beitrag zu der von den verschiedensten Autoren vertretenen Anschauung, daß die leukämischen Veränderungen auf direkte toxisch-infektiöse Einflüsse zurückzuführen sind.

* * *

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Borst für die gütige Übernahme des Referates sowie Herrn Prof. Dr. Schmincke für seine mir gewährte Unterstüzung meinen besten Dank auszusprechen.

Anmerkung: Ein Punkt bedarf einer kurzen Betrachtung. Das vier Tage vor dem Tode des Patienten untersuchte Blutbild steht im Kontrast zu dem pathologisch-histologischen Befund. Das Blutbild vom 8. Februar weist nämlich im Gegensatz zum mikroskopischen Bilde der Organe, in dem stets die großen Lymphozyten in überwiegendem Maße vorherrschten, eine bedeutendere Vermehrung der kleinen Lymphozyten auf. Es ist nicht unmöglich, daß diesem Ergebnis ein Irrtum zugrunde liegt. Es besitzt nämlich deshalb wenig Wahrscheinlichkeit, weil — seine Richtigkeit vorausgesetzt — eine akute klein- bezw. gemischtzellige lymphatische Leukämie vorgelegen haben müßte. Der akute Verlauf ist ja, wie aus meinen obigen Ausführungen hervorgeht, sicher erwiesen. Eine solche akute klein- bezw. gemischtzellige lymphatische Leukämie gehört aber, wie ich einer Arbeit von Goldschmidt [3] entnehme, in der er einen solchen Fall beschreibt, zu den Seltenheiten, und von Sternberg wird ihre Existenz überhaupt in Frage gestellt. Sollte der Befund jedoch zu Recht bestehen, so dürfte es schwer sein, für das gegensätzliche Verhalten des klinischen Ergebnisses und des histologisch-pathologischen Befundes eine Erklärung zu finden. Es kann die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß unmittelbar vor dem Tode des Patienten infolge der herabgesetzten Widerstandskraft der Krankheitsprozeß eine erhebliche Steigerung erfahren hat. Infolge der Beschleunigung der lymphatischen Wucherung fanden — ich folge hier der Vorstellung Pappenheims — die Lymphoblasten nicht mehr die Zeit, sich zu den kleinen Lymphozyten zu differenzieren, sondern sie gerieten als solche, d. h. als unreife Großlymphozyten ins Blut, und auf diese Weise entstand aus der anfangs gemischtzelligen lymphatischen Leukämie sub finem vitae eine Großlymphozytenleukämie. Mit dieser Vorstellung stände in Einklang ein dem unserigen fast analoger Fall von Lücksch [6]. Es handelt sich im Falle Lucksch's um einen 44 jährigen Mann mit lymphatischer Leukämie.

Blutbefund am 15. November 1905: 95 200 Leukozyten, 98 % der Leukozyten sind Lymphozyten, davon 53 % kleine, 47 % große. In den in der Zeit vom 1. bis 6. Dezember 1905 angefertigten Blutpräparaten sind auch ca. 98 % der vorhandenen Leukozyten Lymphozyten, jedoch sind unter diesen jetzt nur mehr 13 % kleine Lymphozyten. 87 % betragen die großen.

Am 12. Dezember 1905 Exitus letalis.

In diesem Falle ist der Übergang von gemischtzelliger Leukämie zur Großlymphozytenleukämie sicher erwiesen und wird in der oben ausgeführten Weise erklärt.

Literatur-Verzeichnis.

1. W. Erb jun., Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 21, S. 833 ff.
2. Freund, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 107. Bd. 1912. S. 333.
3. Goldschmidt, Fol. hämat. Jahrgang 4. No. 5, 1907.
4. F. Graetz, Zieglers Beitr. Bd. 49, 1910. H. 2, S. 338.
5. Holst, Akut Leukaemi, Nosk Magazini for Laegevidenskuben. No. 9, 1904. Ref.: Fol. haemat. 1904
6. Lucksch, Fol. haemat. 1906. No. 6, S. 325 ff.
7. F. Marchand, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 110. Bd. 1913. 4. H., S. 359 ff.
8. Pappenheim, Verhandl. d. path. Ges. 1907.
9. — Fol. haematol. 1907. H. 1—4.
10. Pappenheim und Hirschfeld, Fol. haemat. 1908. H. 5, S. 347 ff.
11. Schmaus, Vorles. über pathol. Anat. des Rückenmarks. Kap. 10, 11, 12.
12. W. Schulze, Zieglers Beitr. 1906. Bd. 39, S. 252 ff.
13. — Münchn. med. Wochenschr. 1909. No. 4, S. 167 bis 169.
14. Schwarz, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilkunde. Wien 1904. Ref. in der Wien. klin. Wochenschr. 1904.
15. C. Sternberg, Lubarsch Ostertag. 9. Jahrg. Abteil. II. 1904.
16. Storsberg, Medizin. Klinik 1912. p. 520.
17. Türk, Wien. klin. Wochenschr. 1907. No. 6, p. 157.

* * *

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 6. April 1888 zu Düsseldorf a. Rh. Nachdem ich Ostern 1906 am Städt. Gymnasium und Realgymnasium die Abiturientenprüfung abgelegt hatte, bezog ich die Universität Tübingen, um nach drei Semestern nach Heidelberg zu gehen. Ostern 1909 bestand ich daselbst das Physikum. Nach dem Physikum war ich mit Ausnahme eines Semesters, das ich in Heidelberg zubrachte, stets in München immatrikuliert, wo ich am 23. Dezember 1911 das Staatsexamen vollendete. Das praktische Jahr absolvierte ich in der Zeit vom 15. März 1912 bis 15. März 1913 in München an der Psychiatrischen Klinik, der II. Medizinischen Klinik und am Physiologischen Institut. Vom 15. März 1913 an war ich mit der Abfassung der Doktordissertation beschäftigt.

FRITZ POENSGEN.